

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of
Schwink et al.

Examiner: To Be Assigned

Art Unit: To Be Assigned

Application No.: **To Be Assigned**

Filed: **Herewith**

Title: **Substituted N-aryl heterocycles, process for
their preparation and their use as
medicaments**

I hereby certify that this correspondence is being
deposited with the United States Postal Service as
Express Mail in an envelope addressed to Commissioner
for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-
1450, on

February 17, 2004
Date of Deposit

Barbara E. Kurys
Signature

EL964838922US
Express Mail No.

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY
UNDER 35 U.S.C. 119

Mail Stop Patent Applications
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

In accordance with the provisions of the International Convention for the Protection of
Industrial Property and the provisions of 35 U.S.C. 119, the priority date of February 10, 2003 is
hereby claimed.

Priority is based upon the enclosed certified copy of the application on the above-identified
invention which was first filed in Germany on February 14, 2003 as 103 06 250.5 Patent Application
Number.

Respectfully submitted,

Barbara E. Kurys

Barbara E. Kurys, Reg. No. 34,650
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telephone (908) 231-2965
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2003/0011 US NP

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 06 250.5

Anmeldetag:

14. Februar 2003

Anmelder/Inhaber:

Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC:

C 07 D, A 61 K und A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Beschreibung

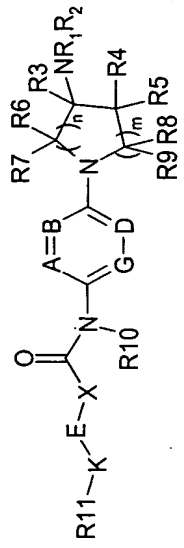
5 Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits den hier beschriebenen N-Arylheterozyklen in ihrer Gesamtstruktur ähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung im Stand der Technik beschrieben. So beschreibt z. B. WO 00/35454 Ureido substituierte Phenylpiperidine und -pyrrolidine als Mittel zur Behandlung von Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten. Acylamido substituierte Phenylpyrrolidine werden in WO 02/042271 zur Behandlung von Diabetes, Obesitas und Lipidstoffwechselkrankheiten vorgeschlagen.

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas und Diabetes geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

30 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -(CH₂)₆-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-

Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₆-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl,

CO(C(R15)(R16))_n(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_iCON(R21)(R22),

5 CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-

gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann,

ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein

10 kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26),

CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

15 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

20 q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches

Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

25 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30 R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

5

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

10

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkyl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38)), (R39), CO(C(R37)(R38)), (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_n (R41) und COOH enthalten kann;

15

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

25 u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30 R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl,

Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

5

10 R40 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

15

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

20

R6, R7, R8, R9

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

25 R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

30 A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,

(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkyl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

5

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46

10 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

15 R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkyl;

20 X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

25 E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional

Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN,

OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-

Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-

Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-

Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkyl, S-Aryl,

N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60),

N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63

5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

10 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₃, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_n, CO, C≡C;

V 1, 2, 3, 4

20

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das

Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂,

CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-

C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy,

COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

30

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

10 E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -(CH₂)₆ -R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, -CO-(CH₂)₆ -R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

0 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3;

5 R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

10 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15 R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

20 R12 OH, 3-12 gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_n (R39),

30

CO(C(R37)(R38))(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_n(R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4;

5

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

10

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

15

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

20

R40 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₆)-Alkylen-Aryl;

25 R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

30 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

10 A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₂)-Alkylen-Aryl, O-(C₆-C₂)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

15

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

20 R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

25

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;



R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

- E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringsstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF₃, NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkyl-aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

10

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

15 R57 und R58, R59 und R60

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

20

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), (C(R69)(R70))_n, C≡C;

25

V 1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

30

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4



Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

10

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die

20 Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2 beträgt.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

n 1 und

25 m 1 oder 2 bedeuten.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

30

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer

Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

- 5 Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ und R⁷⁷ können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird insbesondere eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter einem „Tricyclus“ werden Strukturen mit 3 Ringen verstanden, die durch mehr als eine Bindung miteinander verbunden sind. Beispiele solcher Systeme sind kondensierte Systeme mit 3 Ringen und Spirocyclen mit ancondensiertem Ringsystem.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

- 25 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Al-

kalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

15 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

25 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des



Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits-schädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenn gleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem



Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch drapierte Formulierungen und drapierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen.

Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoffkonzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugtieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitizügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks.

Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen,

Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation

der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGC-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltansports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGC-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Ploglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

25 Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation

offenbaren Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-ol on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-

triaz-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-

methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-

5 Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin

10 Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyle)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder 30 Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H.J.; et al., Carob pulp preparation for treatment of

hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-

6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition

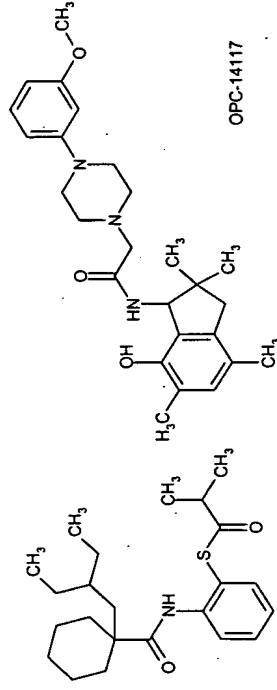
Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt /

Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung

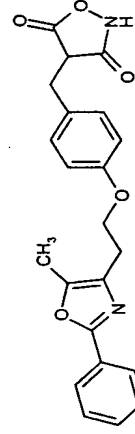
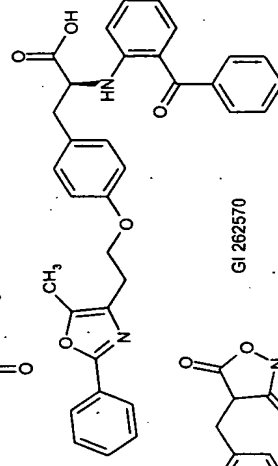
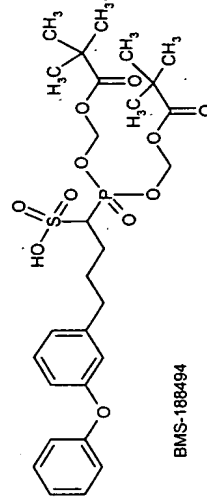
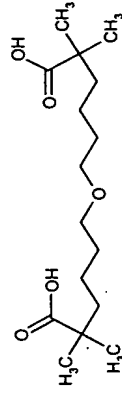
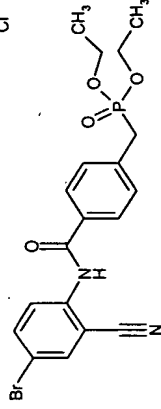
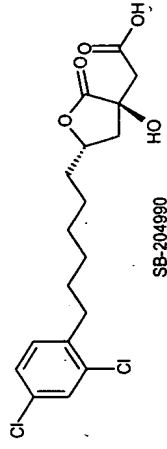
erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und

Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in

15 Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.



OPC-14117





Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

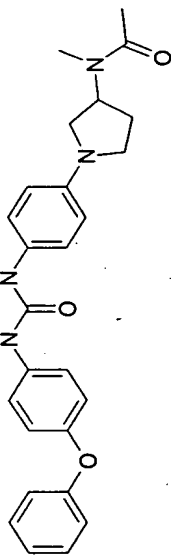
Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
Beispiel 4	30	5 / 3,55	5 / 1,76	50
Beispiel 13	30	5 / 3,70	5 / 1,34	64

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgendem allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.



Methode G im Beispiel 15.

5 N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid

10 Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Carbonyldiimidazol (2,92 g) in DMF (12 mL) wurde eine Lösung von 4-Phenoxy-anilin (3,33 g) in DMF (10 mL) getropft.

Nach 30 Minuten wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (3,80 g) in DMF (10 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 2 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 30 Minuten bei 80°C gehalten. Die

15 Mischung wurde in Wasser (600 mL) eingetropft und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Method B

Eine Suspension von N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (3,5 g) und Palladium(II)hydroxid (20%ig auf Kohle; 0,9 g) in Ethanol (150 mL) und

25 Ethylacetat (300 mL) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) für 3 Stunden heftig gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und

Beschreibungen der verwendeten allgemeinen Methoden finden sich exemplarisch
5 an folgenden Stellen beschrieben:

Methode A, B und C im Beispiel 1;

Methode D im Beispiel 2;

Methode E im Beispiel 3;

das Filtrat eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C₁₃H₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

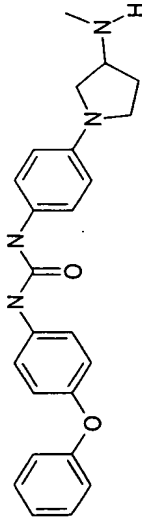
N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

5 Methode C

Eine Suspension von N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid (25,2 g) und Caesiumcarbonat (57,6 g) in DMF (300 mL) wurde langsam mit 4-Fluor-nitrobenzol (25,0 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 (C₁₃H₁₇N₃O₃); MS (ESI): 264 (M+H⁺).

Beispiel 2

15 1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

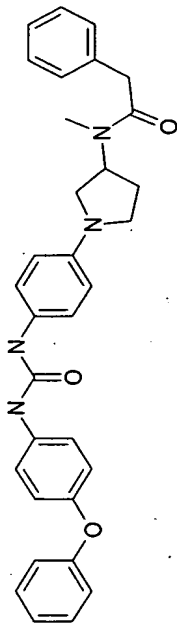


Methode D

20 Eine Mischung aus N-Methyl-N-[1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (6,0 g), Ethanol (250 mL), Wasser (60 mL) und Natronlauge (10 M; 80 mL) wurde für 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde abdestilliert und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Zusätzliches Produkt wurde durch Einengen der organischen Phase und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 1% Triethylamin) gewonnen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 3

N-Methyl-N-[1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2-phenyl-acetamid

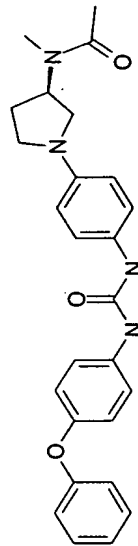


Methode E

5 Eine Lösung von 1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (402 mg) in DMF (3 mL) wurde bei 0°C mit TOTU (327 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Hünig-Base (130 mg) und dann eine Lösung von Phenyllessigsäure (136 mg) in DMF (1 mL) zugesetzt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,64 (C₃₂H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 521 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 4

(R)-N-Methyl-N-[1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid



25 Nach Methode A wurde (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde (*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-

acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32

5 (C₁₃H₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

(*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Methode F

Eine Suspension von Natriumhydrid (50%ig in Öl; 0,25 g) in DMF (50 mL) wurde portionsweise mit (*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (1,3 g)

10 versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Isomethan (0,82 g) zugesetzt.

Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser

hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über

Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem

Molekulargewicht 263,30 (C₁₃H₁₇N₃O₃); MS (ESI): 264 (M+H⁺).

15

(*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

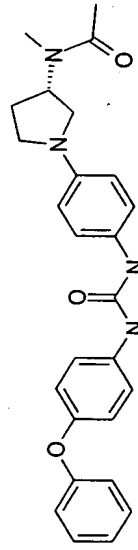
Nach Methode C wurde (*R*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27

(C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

20

Beispiel 5

(*S*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



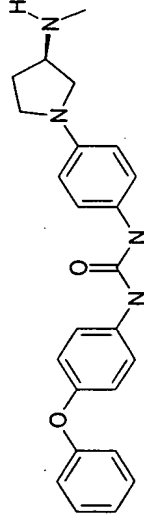
25

Die im Beispiel 4 beschriebene Sequenz wurde auf (*S*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid angewendet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54

(C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

Beispiel 6

5 (*R*)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode D wurde (*R*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-

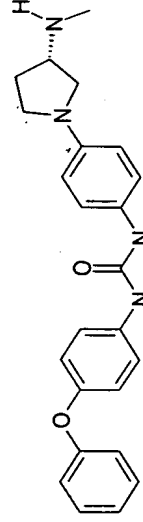
10 phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem

Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 7

(*S*)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

15



Nach Methode D wurde (*S*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-

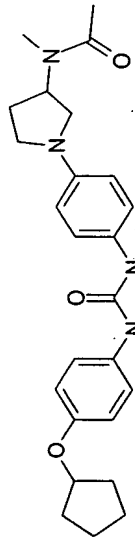
phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem

20 Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 8

N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-

25 acetamid



Nach Methode A wurde N-(1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid mit 4-Cyclopentyloxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem

5 Molekulargewicht 436,56 (C₂₅H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 437 (M+H+).

4-Cyclopentyloxy-anilin

Eine Mischung von 4-Nitrophenol (63,7 g), Bromcyclopentan (68,2 g),

Kaliumcarbonat (63,3 g) und DMF (300 mL) wurde für 24 Stunden auf 80 °C

erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat

10 extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über

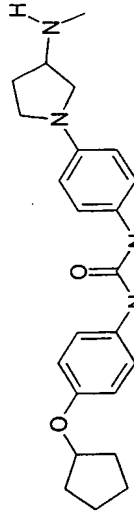
Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode

B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 177,25

(C₁₁H₁₅NO); MS (ESI): 178 (M+H+).

Beispiel 9

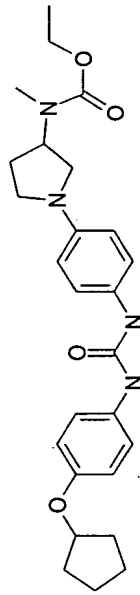
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



20 Nach Methode D wurde N-(1-(4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 (C₂₃H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 395 (M+H+).

Beispiel 10

(1-(4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäureethylester

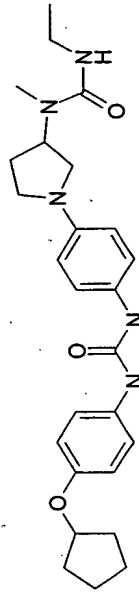


5 Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Chlorameisensäureethylester (8 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC

10 gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,59 (C₂₆H₃₄N₄O₄); MS (ESI): 467 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 11

1-(1-(4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-3-ethyl-1-methyl-harnstoff

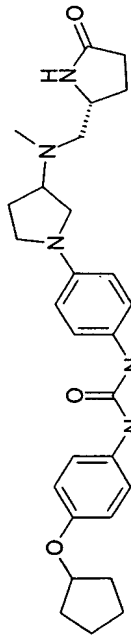


20 Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Ethylisocyanat (7 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC

gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 465,60 (C₂₆H₃₅N₅O₃); MS (ESI): 466 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 12

1-(4-Cyclopentyl-phenyl)-3-(4-{3-[methyl-(R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl]-amino}-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-harnstoff



5

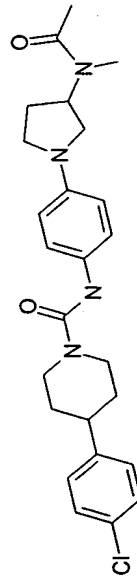
Zu einer Suspension von 1-(4-Cyclopentyl-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (30 mg) und Kaliumcarbonat (20 mg) in DMF (3 mL) wurde (R)-5-Brommethyl-pyrrolidin-2-on (15 mg) gegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung filtriert, eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,64 (C₂₈H₃₇N₅O₃); MS (ESI): 492 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

10

Beispiel 13

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid

15



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,00 (C₂₅H₃₁CIN₄O₂); MS (ESI): 455 (M+H⁺).

20

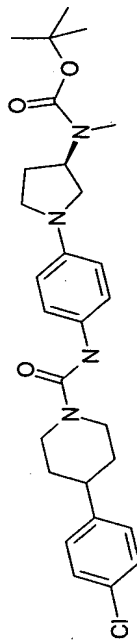
Analog wurden (R)- und (S)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid aus (R)- und (S)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

25

Beispiel 14

(R)-[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

5



Nach Methode A wurde (R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 513,09 (C₂₈H₃₇CIN₄O₃); MS (ESI): 513 (M+H⁺).

10

(R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode B wurde (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-

carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem

15

Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

(R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode F wurde (R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkylert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,38 (C₁₆H₂₃N₃O₄); MS (ESI): 322 (M+H⁺).

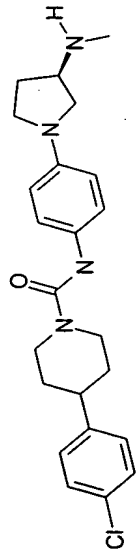
20

(R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C wurde (R)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C₁₅H₂₁N₃O₄); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

5 Beispiel 15

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Methode G

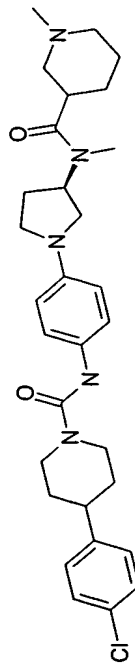
10 Eine Lösung von (R)-[1-(4-{4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl}-amino)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (1,5 g) in

Dichlormethan (50 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (6,67 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die

15 organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 412,97 (C₂₃H₂₉ClN₄O); MS (ESI): 413 (M+H⁺).

Beispiel 16

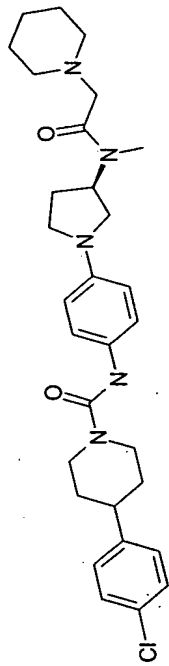
20 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-{(R)-3-[methyl-(1-methyl-piperidin-3-yl-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 (C₃₀H₄₀ClN₅O₂); MS (ESI): 538 (M+H⁺).

Beispiel 17

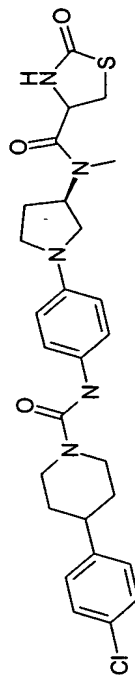
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-(R)-{3-[methyl-(2-piperidin-1-yl-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 (C₃₀H₄₀ClN₅O₂); MS (ESI): 538 (M+H⁺).

Beispiel 18

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-(R)-{3-[methyl-(2-oxo-thiazolidin-4-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid

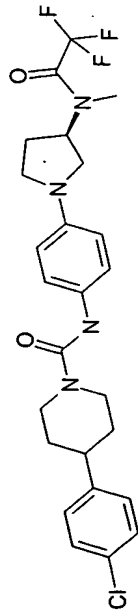


Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 542,10 (C₂₇H₃₂ClN₅O₃S); MS (ESI): 542 (M+H⁺).

5

Beispiel 19

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(methyl-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amid



10

Nach Methode A wurde (R)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 508,98 (C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₂); MS (ESI): 509 (M+H⁺).

15

(R)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde (R)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht

20 287,29 (C₁₃H₁₆F₃N₃O); MS (ESI): 288 (M+H⁺).

(R)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Zu einer Lösung von (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,48 g) in Pyridin (2 mL) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (0,5 mL) getropft. Nach 3

Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Zitronensäurelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 317,27 (C₁₃H₁₄F₃N₃O₃); MS (ESI): 318 (M+H⁺).

5

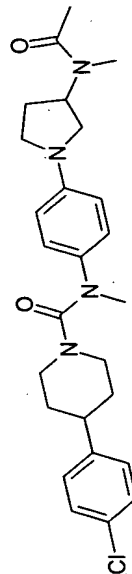
(R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin

Eine Lösung von (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester (0,7 g) in Dichlormethan (5 mL) wurde für 1 Stunde mit

10 Trifluoressigsäure (3 mL) behandelt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,26 (C₁₁H₁₅N₃O₂); MS (ESI): 222 (M+H⁺).

15 Beispiel 20

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-methyl-amid

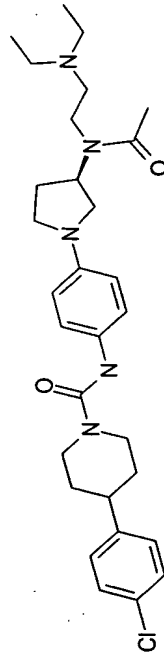


20 Nach Methode F wurde 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid mit Iodmethan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

25

Beispiel 21

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-{3-[acetyl-(2-diethylamino-ethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid



5

Nach Methode A wurde (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 540,15 (C₃₀H₄₂ClN₅O₂); MS (ESI): 540 (M+H⁺).

10

(R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid
Nach Methode B wurde (R)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 (C₁₈H₃₀N₄O); MS (ESI): 319 (M+H⁺).

15

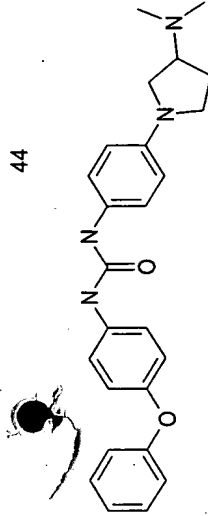
(R)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode F wurde (R)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid mit 2-Chlorethyl-diethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 (C₁₈H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 349 (M+H⁺).

20

Beispiel 22

1-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

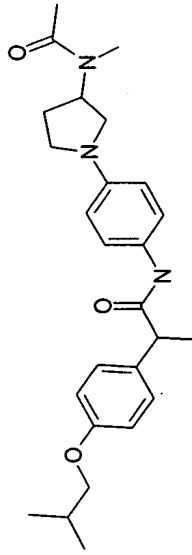


Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Phenoxyanilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,53 (C₂₅H₂₈N₄O₂); MS (ESI): 417 (M+H⁺).

5

Beispiel 23

10 N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-(4-isobutoxy-phenyl)-propionamid



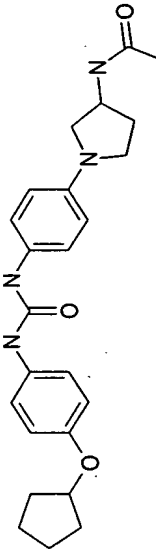
Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Isobutoxy-phenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 (C₂₆H₃₅N₃O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

15

Beispiel 24

N-(1-[4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid

20



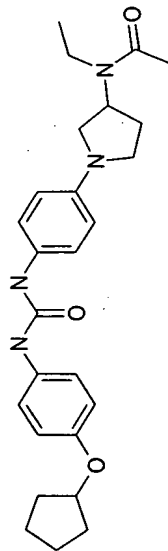
Nach Methode A, B und C wurde N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyl-oxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,53 (C₂₄H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 423 (M+H+).

In analoger Weise wurden ausgehend von (R)- und (S)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid (R)- und (S)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid erhalten.

10

Beispiel 25

N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-ethyl-acetamid



15

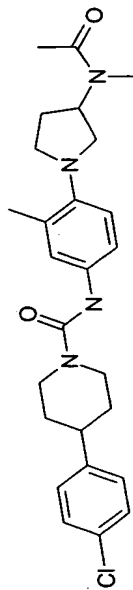
Nach Methode A, B und C wurde N-Ethyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyl-oxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 450,59 (C₂₆H₃₄N₄O₃); MS (ESI): 451 (M+H+).

20

Beispiel 26

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2,6-difluor-phenyl}-amid

25

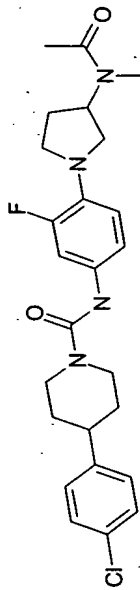


Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1-Fluor-2-methyl-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H+).

5

Beispiel 27

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-fluor-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,2-Difluor-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff

reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 (C₂₅H₃₀ClF₂N₄O₂); MS (ESI): 473 (M+H+).

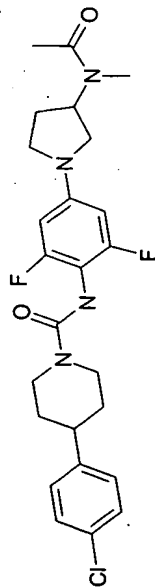
15

Beispiel 28

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2,6-difluor-phenyl}-amid

20

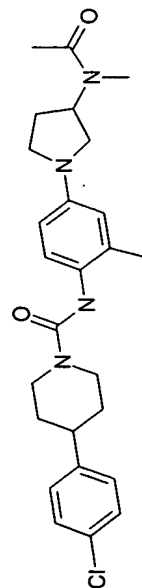
47



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,3,5-Trifluor-2-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 (C₂₅H₂₉ClF₃N₄O₂); MS (ESI): 491 (M+H⁺).

10 Beispiel 29

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-phenyl}-amid



15 Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

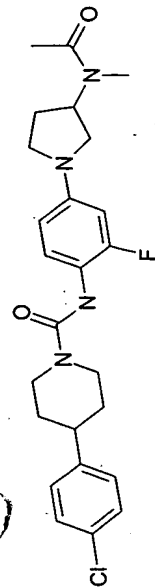
20

Beispiel 30

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-fluor-phenyl}-amid

25

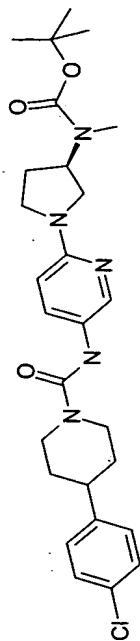
48



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2,4-Difluor-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 (C₂₅H₃₀ClF₂N₄O₂); MS (ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 31

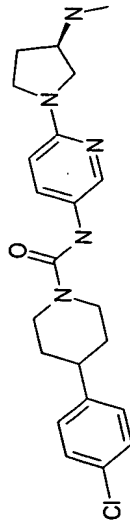
10 (R)-[1-(5-[(4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Die Synthesesequenz zur Darstellung von (R)-[1-(4-[(4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester ausgehend von 2-Chlor-5-nitropyridin statt 4-Fluor-nitrobenzol wurde durchlaufen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 514,07 (C₂₇H₃₆ClN₅O₃); MS (ESI): 514 (M+H⁺).

20 Beispiel 32

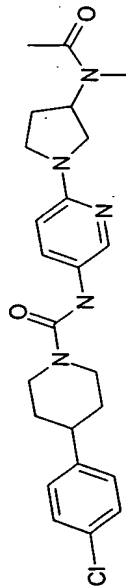
(R)-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl}-amid



Nach Methode G wurde (R)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 413,95 (C₂₂H₂₈ClN₅O); MS (ESI): 414 (M+H+).

Beispiel 33

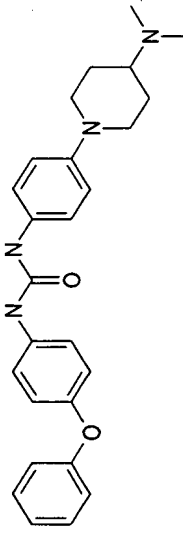
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2-Chlor-5-nitropyridin umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 (C₂₅H₂₉ClF₂N₄O₂); MS (ESI): 491 (M+H+).

Beispiel 34

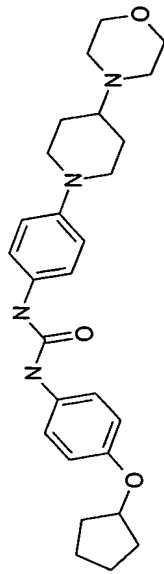
1-[4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-piperidin-4-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit CDI und 4-Phenoxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,55 (C₂₆H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 431 (M+H+).

Beispiel 35

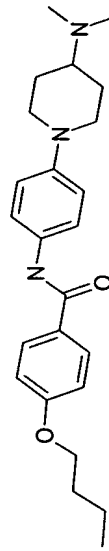
1-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



Nach Methode A, B und C wurde 4-Piperidin-4-yl-morpholin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und anschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyl-oxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,61 (C₂₇H₃₆N₄O₃); MS (ESI): 465 (M+H+).

Beispiel 36

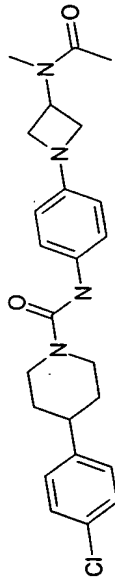
4-Butoxy-N-[4-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode E wurde ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit 4-Butoxy-benzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,55 (C₂₄H₃₃N₃O₂); MS (ESI): 396 (M+H+).

Beispiel 37

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-azetidin-1-yl]-phenyl}-amid



5

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,98 (C₂₄H₂₉ClN₄O₂); MS (ESI): 441 (M+H⁺).

10

N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29

(C₁₂H₁₇N₃O); MS (ESI): 220 (M+H⁺).

N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode F wurde N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

20

N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid

Eine Lösung von 1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin (0,5 g) in Pyridin (1,2 mL) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,6 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurden

flüchtige Anteile entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235,24 (C₁₁H₁₃N₃O₃); MS (ESI): 236 (M+H⁺).

25

1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin



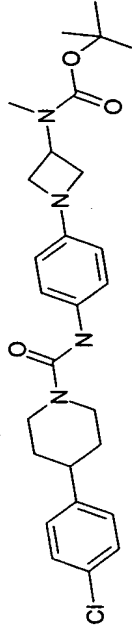
Nach Methode G wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,21 (C₉H₁₁N₃O₂); MS (ESI): 194 (M+H⁺).

5 [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C wurde Azetidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 293,33 (C₁₄H₁₉N₃O₄); MS (ESI): 294 (M+H⁺).

10 Beispiel 38

[1-(4-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-phenyl]-azetidin-3-yl-methyl-carbaminsäure tert-butylester



15 Nach Methode A wurde [1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 499,06 (C₂₇H₃₅ClN₄O₃); MS (ESI): 499 (M+H⁺).

20 [1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

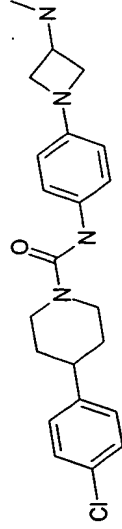
Nach Methode B wurde Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 277,37 (C₁₅H₂₃N₃O₂); MS (ESI): 278 (M+H⁺).

25 Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode F wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C₁₅H₂₁N₃O₄); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

Beispiel 39

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-azetidin-1-yl)-phenyl]-amid



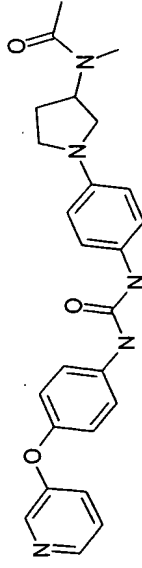
5

Nach Methode G wurde [1-(4-{4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl}-amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 398,94 (C22H27ClN4O); MS (ESI): 399 (M+H+).

10

Beispiel 40

N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid



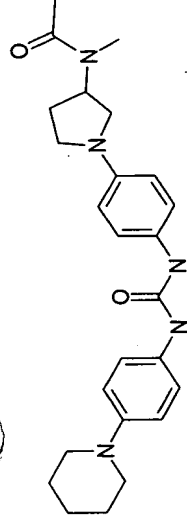
15

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,53 (C25H27N5O3); MS (ESI): 446 (M+H+).

20

Beispiel 41

N-Methyl-N-[1-(4-{3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

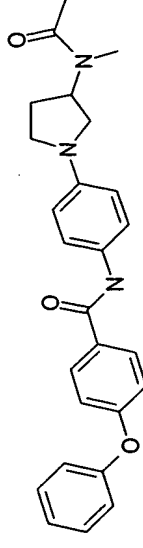


Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-Piperidin-1-yl-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 (C25H33N5O2); MS (ESI): 436 (M+H+).

5

Beispiel 42

N-[4-{3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl}-phenyl]-4-phenoxy-benzamid



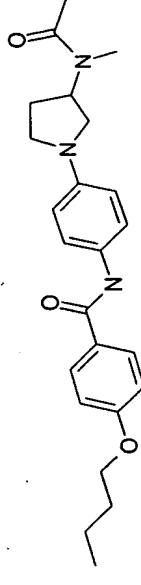
10

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,52 (C26H27N3O3); MS (ESI): 430 (M+H+).

15

Beispiel 43

N-[4-{3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl}-phenyl]-4-butoxy-benzamid

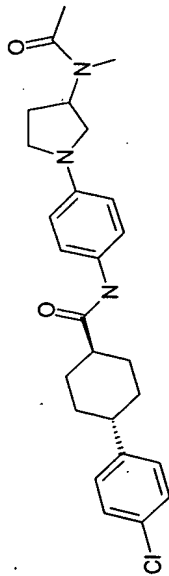


Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 409,53 (C24H31N3O3); MS (ESI): 410 (M+H+).

20

Beispiel 44

4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



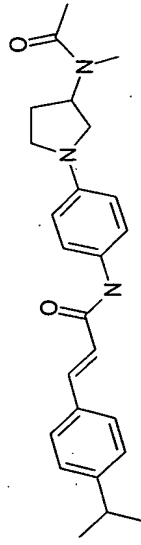
5

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 454,02 (C₂₆H₃₂ClN₃O₂); MS (ESI): 454 (M+H⁺).

10

Beispiel 45

N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-acrylamid



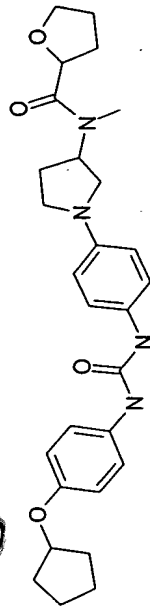
15

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 3-(4-Isopropyl-phenyl)-acrylsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); MS (ESI): 406 (M+H⁺).

20

Beispiel 46

Tetrahydro-furan-2-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid

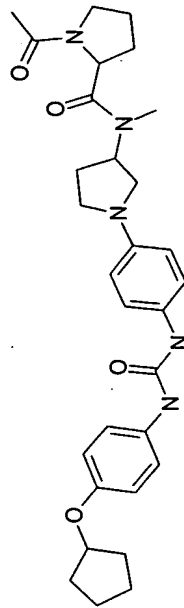


Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Tetrahydro-furan-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,62 (C₂₈H₃₆N₄O₄); MS (ESI): 493 (M+H⁺).

5

Beispiel 47

1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



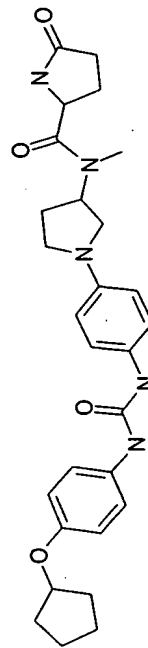
10

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 533,68 (C₃₀H₃₉N₅O₄); MS (ESI): 534 (M+H⁺).

15

Beispiel 48

5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid

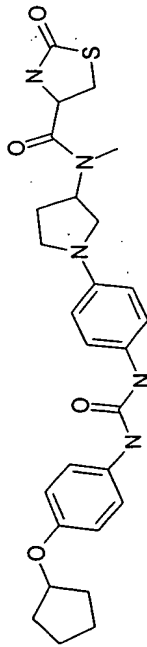


20

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 505,62 (C₂₈H₃₅N₅O₄); MS (ESI): 506 (M+H⁺).

Beispiel 49

2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



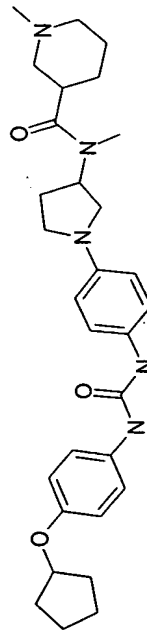
10

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 523,66 (C₂₇H₃₃N₅O₄S); MS (ESI): 524 (M+H⁺).

15

Beispiel 50

1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



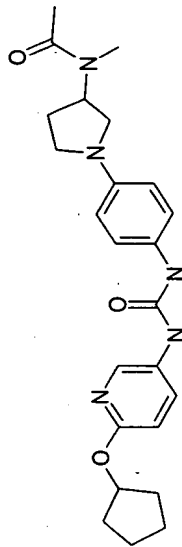
20

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 519,69 (C₃₀H₄₁N₅O₃); MS (ESI): 520 (M+H⁺).

25

Beispiel 51

N-(1-[4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid



5

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann 6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,55 (C₂₄H₃₁N₅O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

10

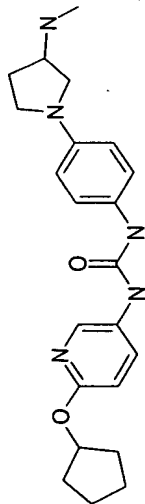
6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin

Eine Mischung aus 5-Nitro-pyridin-2-ol (14,0 g), Bromcyclopentan (8,0 g), Kaliumcarbonat (14 g) und DMF (200 mL) wurde für 6 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Das erhaltene Produkt (2-Cyclopentyloxy-5-nitro-pyridin) wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C₁₀H₁₄N₂O); MS (ESI): 179 (M+H⁺).

20

Beispiel 52

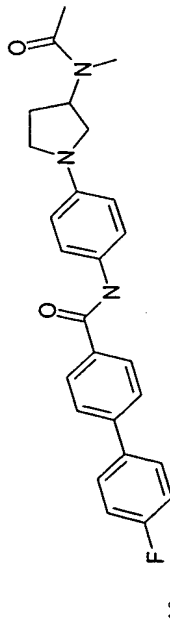
1-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



Nach Methode D wurde N-[1-(4-[3-(6-Cyclopentyl-oxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Natronlauge behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 (C₂₂H₂₉N₅O₂); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Beispiel 53

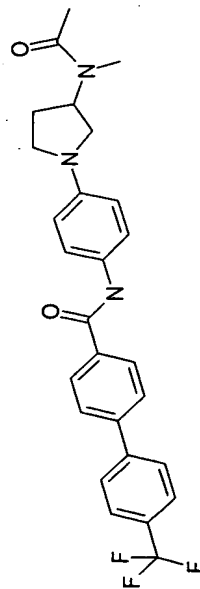
4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 431,51 (C₂₆H₂₆N₃O₂); MS (ESI): 432 (M+H⁺).

Beispiel 54

4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 481,52 (C₂₇H₂₆F₃N₃O₂); MS (ESI): 482 (M+H⁺).

Beispiele 55 – 103

Nach Methode E wurde 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Beispiele 104 – 144

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

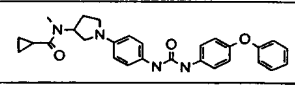
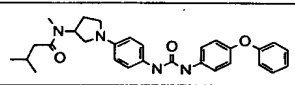
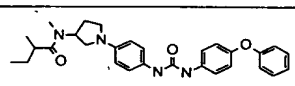
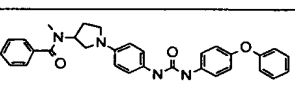
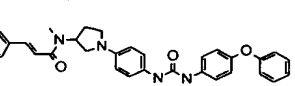
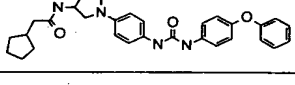
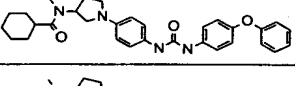
Beispiele 145-185

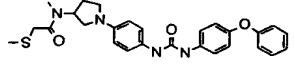
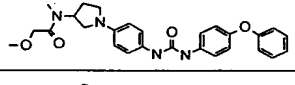
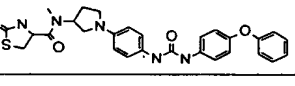
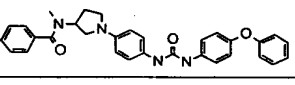
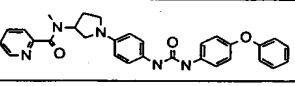
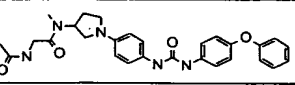
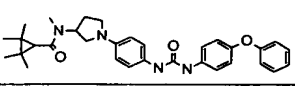
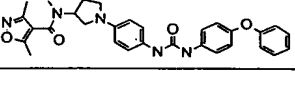
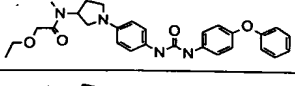
Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

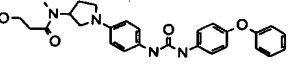
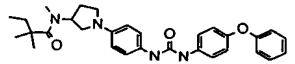
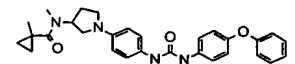
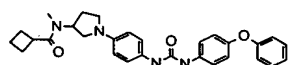
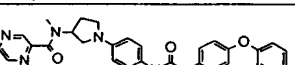
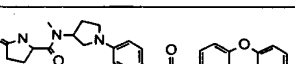
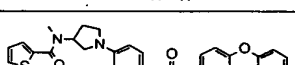
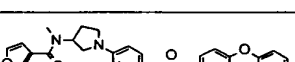
Beispiele 186-234

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldimidazol und dann mit verschiedenen Aminen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 2

Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
55		Cyclopropanecarbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H30N4O3	470,58	471
56		3-N-Dimethyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C29H34N4O3	486,62	487
57		2-N-Dimethyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C29H34N4O3	486,62	487
58		N-Methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C31H30N4O3	506,61	507
59		(E)-N-Methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-3-phenyl-acrylamid	C33H32N4O3	532,65	533
60		2-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C31H36N4O3	512,66	513
61		Cyclohexancarbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C31H36N4O3	512,66	513

62		N-Methyl-2-methylsulfonyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3S	490,63	491
63		2-Methoxy-N-methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475
64		2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H29N5O4S	531,64	532
65		4-Fluor-N-methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C31H29FN4O3	524,60	525
66		Pyridin-2-carbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H29N5O3	507,60	508
67		2-Acetylamino-N-methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H31N5O4	501,59	502
68		2,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropanecarbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C32H38N4O3	526,68	527
69		3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonsäure-methyl-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H31N5O4	525,61	526
70		2-Ethoxy-N-methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H32N4O4	488,59	489

71		C28H32N4O4	488,59	489
72		C30H36N4O3	500,65	501
73		C29H32N4O3	484,60	485
74		C29H32N4O3	484,60	485
75		C30H29N5O3	507,60	508
76		C29H28N6O3	508,58	509
77		C29H31N5O4	513,60	514
78		C29H28N4O3S	512,64	513
79		C29H28N4O4	496,57	497

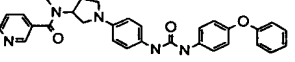
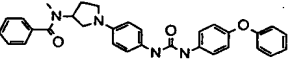
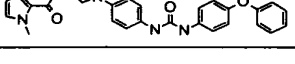
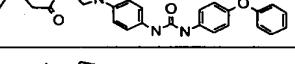
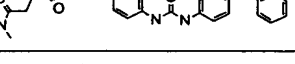
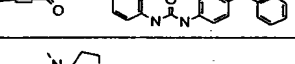

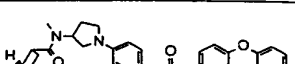
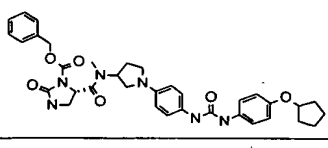
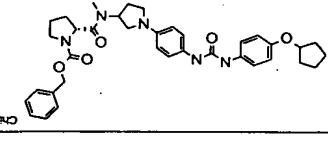
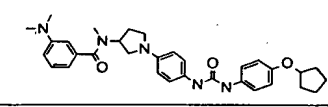
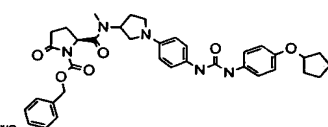
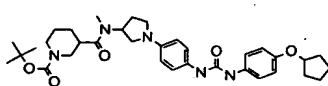
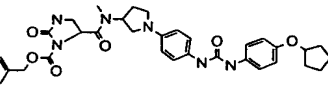
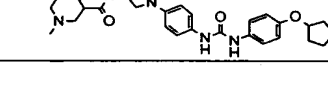
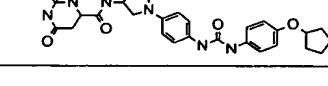
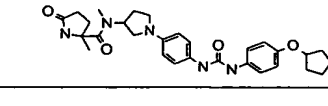
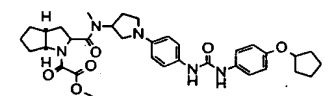
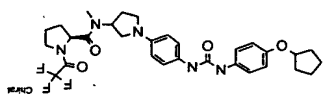
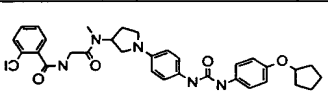
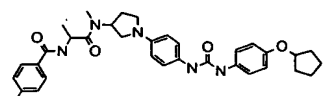
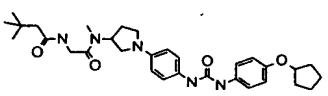
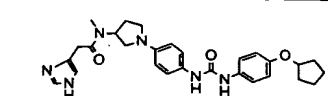
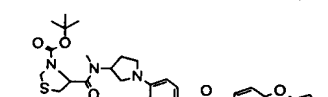
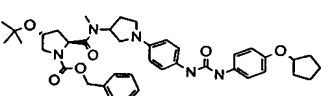
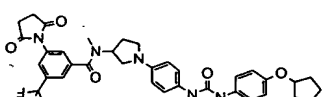
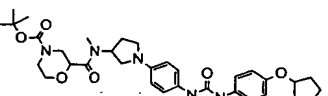
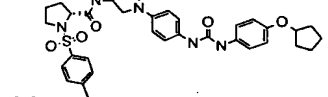
80		C30H29N5O3	507,60	508
81		C32H29N5O3	531,62	532
82		C30H31N5O3	509,61	510
83		C32H38N4O3	526,68	527
84		C30H35N5O4	529,64	530
85		C33H30N4O3	530,63	531
86		C32H36N4O3	524,67	525
87		C27H26N6O3S	514,61	515

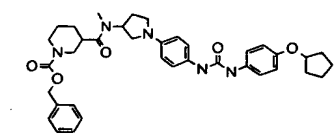
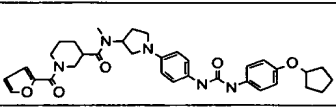
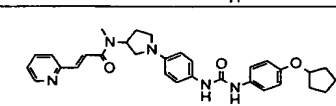
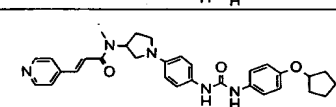
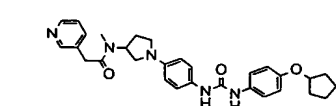
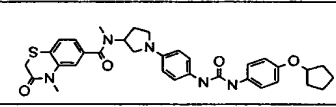
Tabelle 3

Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekular- gewicht	M+H+
104		(S)-5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C35H40N6O6	640,75	641
105		(R)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-carbamoyl]-1-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C36H43N5O5	625,77	626
106		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-dimethylamino-N-methyl-benzamid	C32H39N5O3	541,70	542

107		(S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-carbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C36H41N5O6	639,76	640
108		3-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-butylester	C34H47N5O5	605,78	606
109		5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C35H40N6O6	640,75	641
110		1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C30H41N5O3	519,69	520
111		2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C28H34N6O5	534,62	535
112		2-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C29H37N5O4	519,65	520

118		{(3aS,6aS)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-yl)-oxo-acetic acid methyl ester	C34H43N5O6	617,75	618
119		(S)-1-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C30H36F3N5O4	587,65	588
120		2-Chlor-N-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-benzamid	C32H36ClN5O4	590,13	590
121		N-{1-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-ethyl}-4-methyl-benzamid	C34H41N5O4	583,74	584
122		N-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-3,3-dimethyl-butylamid	C31H43N5O4	549,72	550
123		N-{1-[4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-N-methyl-acetamid	C28H34N6O3	502,62	503

113		4-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-thiazolidin-3-carbonsäure tert-butylester	C32H43N5O5S	609,79	610
114		(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzylester	C40H51N5O6	697,88	698
115		N-{1-[4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-3-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-5-trifluomethyl-benzamid	C35H36F3N5O5	663,70	664
116		2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-morpholine-4-carbonsäure tert-butylester	C33H45N5O6	607,76	608
117		(R)-1-(Toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H43N5O5S	645,83	646

124		C37H44N5O5	639,80	640
125		C34H41N5O5	599,74	600
126		C31H35N5O3	525,66	526
127		C31H35N5O3	525,66	526
128		C30H35N5O3	513,65	514
129		C33H37N5O4S	599,76	600

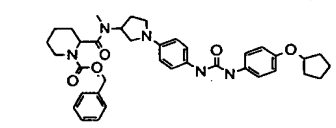
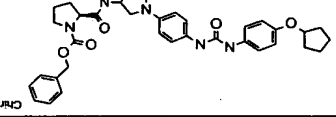
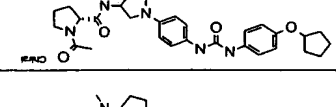
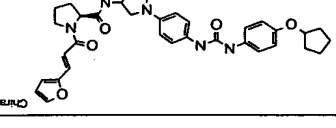
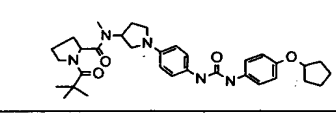
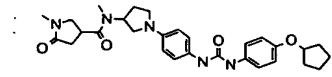
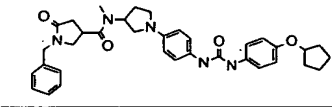
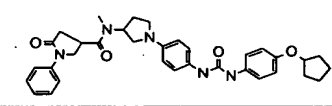
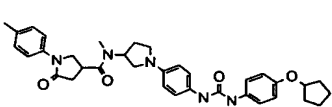
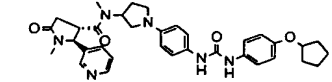
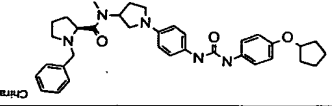
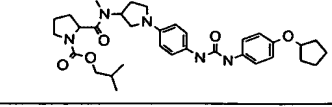
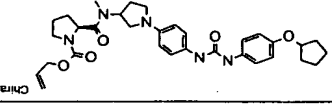
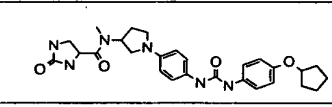
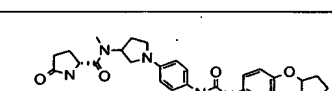
130		C37H44N5O5	639,80	640
131		C36H43N5O5	625,77	626
132		C30H39N5O4	533,68	534
133		C35H41N5O5	611,75	612
134		C33H45N5O4	575,76	576

Tabelle 4

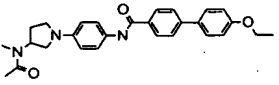
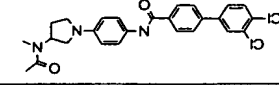
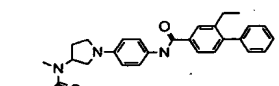
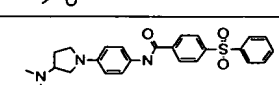
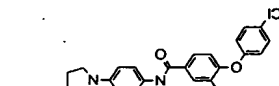
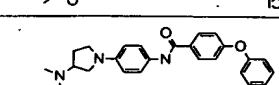
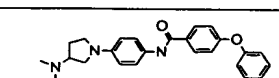
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
----------	----------	------	--------------	------------------	------

141		1-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C29H37N5O4	519,65	520
142		1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H41N5O4	595,75	596
143		5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C34H39N5O4	581,72	582
144		5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H41N5O4	595,75	596

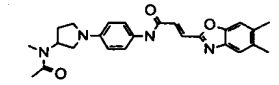
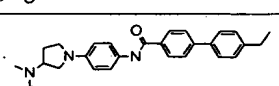
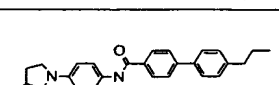
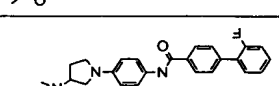
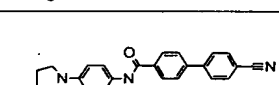
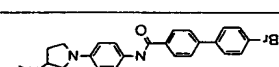
74

135		(trans)-1-Methyl-5-oxo-2-pyridin-3-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C34H40N6O4	596,74	597
136		(S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H43N5O3	581,76	582
137		2-[(1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure isobutylester	C33H45N5O5	591,76	592
138		(S)-2-[(1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure allyl ester	C32H41N5O5	575,71	576
139		2-Oxo-imidazolidin-4-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C27H34N6O4	506,61	507
140		(R)-5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-(4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C28H35N5O4	505,62	506

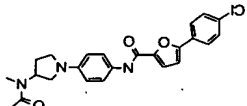
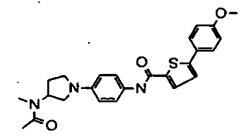
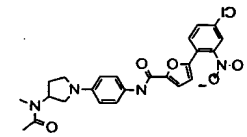
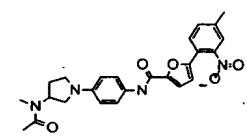
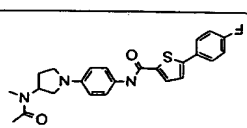
73

151		C28H31N3O3	457,58	458
152		C26H25Cl2N3O	482,41	482
153		C28H31N3O2	441,58	442
154		C26H27N3O4S	477,59	478
156		C26H25ClN4O5	508,97	509
157		C26H26FN3O3	447,51	448
158		C26H26ClN3O3	463,97	464

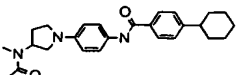
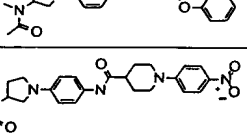
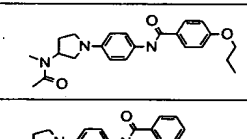
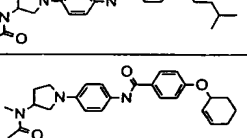
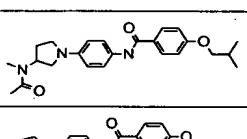


76

145		C25H28N4O3	432,53	433
146		C28H31N3O2	441,58	442
147		C29H33N3O2	455,61	456
148		C26H26FN3O2	431,51	432
149		C27H26N4O2	438,53	439
150		C26H26BrN3O2	492,42	493

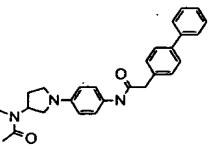
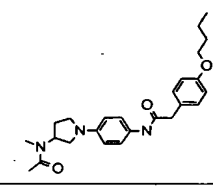
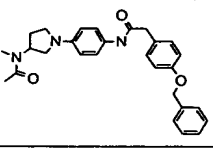
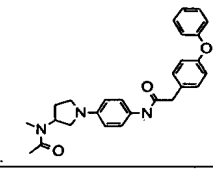
75

166		5-(4-Chlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C24H24ClN3O3	437,93	438
167		5-(4-Methoxy-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H27N3O3S	449,58	450
168		5-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C24H23ClN4O5	482,93	483
169		5-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H26N4O5	462,51	463
170		5-(4-Fluor-ph nyl)-thiophene-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C24H24FN3O2S	437,54	438

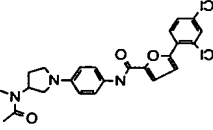
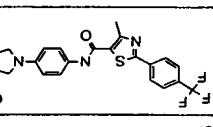
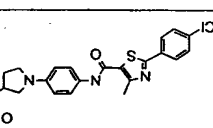
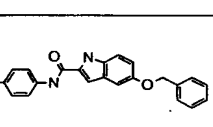
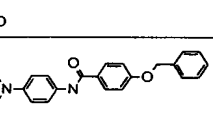
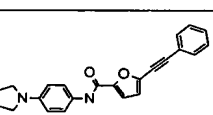
78

159		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-4-cyclohexyl-benzamid	C26H33N3O2	419,57	420
160		1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31N5O4	465,56	466
161		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-3-phenoxy-benzamid	C26H27N3O3	429,52	430
162		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-4-propoxy-benzamid	C23H29N3O3	395,51	396
163		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-4-(cyclohex-2-enyloxy)-benzamid	C26H31N3O3	433,56	434
164		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-4-(3-methyl-butoxy)-benzamid	C25H33N3O3	423,56	424
165		N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-4-isobutoxy-benzamid	C24H31N3O3	409,53	410

77

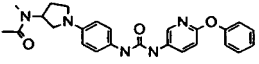
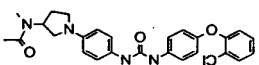
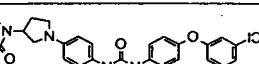
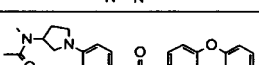
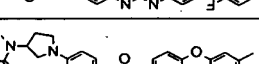
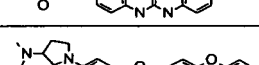
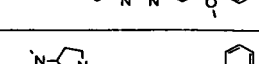
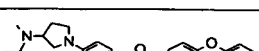
177		C27H29N3O2	427,55	428
178		C25H33N3O3	423,56	424
179		C28H31N3O3	457,58	458
180		C27H29N3O3	443,55	444

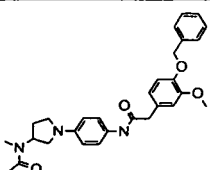
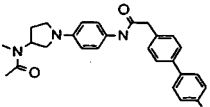
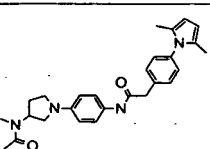
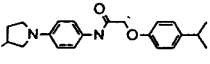
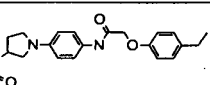
80

171		C24H23Cl2N3O	472,38	472
172		C25H25F3N4O2	502,56	503
173		C24H25ClN4O2	469,01	469
174		C29H30N4O3	482,59	483
175		C27H29N3O3	443,55	444
176		C26H25N3O3	427,51	428

79

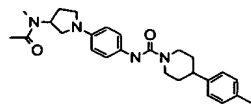
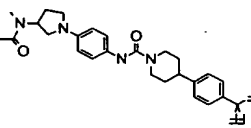
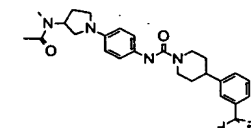
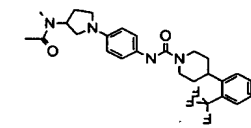
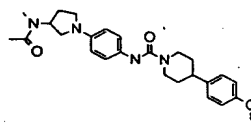
Tabelle 5

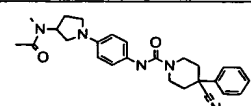
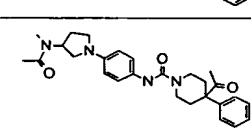
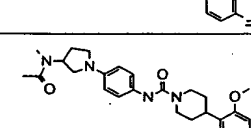
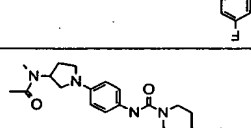
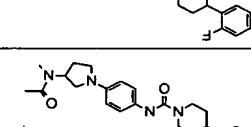
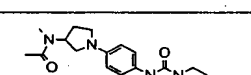
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekular- gewicht	M+H+
186		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C25H27N5O3	445,53	446
187		N-[1-(4-{3-[4-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O3	478,98	479
188		N-[1-(4-{3-[4-(3-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O3	478,98	479
189		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-o-tolyl-oxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
190		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-m-tolyl-oxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
191		N-[1-(4-{3-[4-(2-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27FN4O3	462,53	463
192		N-[1-(4-{3-Biphenyl-4-yl-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H28N4O2	428,54	429
193		N-[1-(4-{3-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475

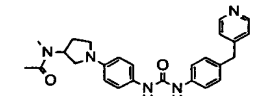
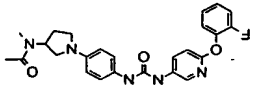
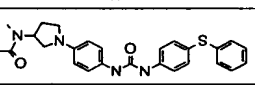
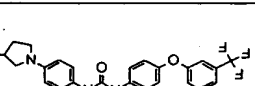
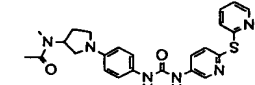
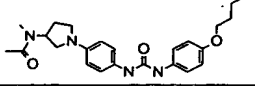
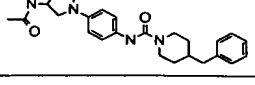
181		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid	C29H33N3O4	487,60	488
182		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-acetamid	C27H28FN3O2	445,54	446
183		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-[4-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl]-acetamid	C27H32N4O2	444,58	445
184		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-isopropyl-phenoxy)-acetamid	C24H31N3O3	409,53	410
185		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-ethyl-phenoxy)-acetamid	C23H29N3O3	395,51	396

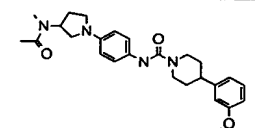
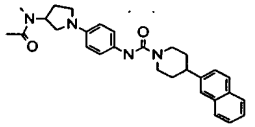
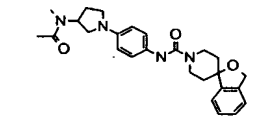
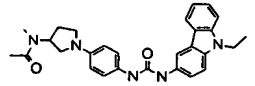
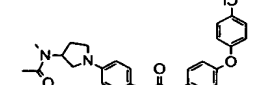
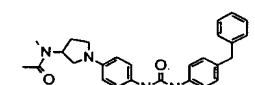
201		N-(1-(4-(3-(4-cyano-biphenyl-4-yl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H27N5O2	453,55	454
202		N-(1-(4-(3-(2-methoxy-biphenyl-4-yl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
203		4-(2-chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31ClN4O2	455,00	455
204		N-(1-(4-(3-(4-benzolsulfonyl-3-chlor-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O4S	527,05	527
205		4-(4-chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31ClN4O3	471,00	471
206		4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H32N4O2	420,56	421

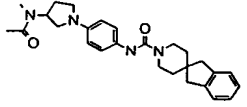
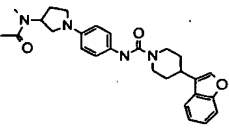
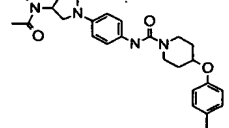
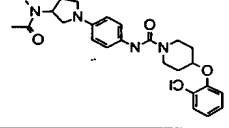
194		N-(1-(4-(3-(4-isobutoxy-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C24H32N4O3	424,55	425
195		N-(1-(4-(3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C25H32N4O3	436,56	437
196		N-(1-(4-(3-(4-fluor-phenoxy)-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27FN4O3	462,53	463
197		N-(1-(4-(3-(4-methoxy-phenoxy)-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475
198		4-(3-acetylamino-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C27H35N5O3	477,61	478
199		N-methyl-N-(1-(4-(3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C25H27N5O2	429,53	430
200		N-(1-(4-(3-(2-acetylamino-4-phenylsulfonyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C28H31N5O3S	517,65	518

213		4-(4-Tolyl-piperidin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H34N4O2	434,59	435
214		4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
215		4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
216		4-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
217		4-(4-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H34N4O3	450,59	451

207		4-Cyano-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H31N5O2	445,57	446
208		4-Acetyl-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C27H34N4O3	462,60	463
209		4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C26H34N4O3	450,59	451
210		4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31FN4O2	438,55	439
211		4-(3-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31FN4O2	438,55	439
212		4-(2-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid	C25H31FN4O2	438,55	439

224		N-Methyl-N-(1-(4-[3-(4-pyridin-4-ylmethyl)-phenyl]-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H30F3N5O4	443,55	444
225		N-(1-(4-[3-[6-(2-Fluor-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C25H26FN5O3	463,52	464
226		N-Methyl-N-(1-(4-[3-(4-phenylsulfonyl)-phenyl]-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C26H28N4O2S	460,60	461
227		N-Methyl-N-(1-(4-[3-[4-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H27F3N4O3	512,54	513
228		N-Methyl-N-(1-(4-[3-[6-(pyridin-2-ylsulfonyl)-pyridin-3-yl]-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C26H27F3N6O4S	462,58	463
229		N-(1-(4-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C24H32N4O3	424,55	425
230		4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O2	434,59	435

218		4-(3-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O3	450,59	451
219		4-Naphthalen-2-yl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C29H34N4O2	470,62	471
220		Benzo[c]-1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-car {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H32N4O3	448,57	449
221		N-(1-(4-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C28H31N5O2	469,59	470
222		N-(1-(4-[3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O3	478,98	479
223		N-(1-(4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O2	442,57	443

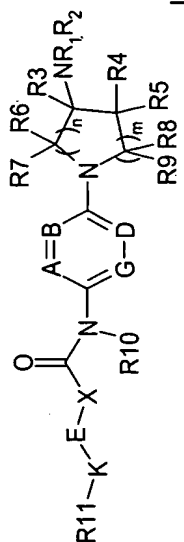
231					446,60	447
232					460,58	461
233					450,59	451
234					471,00	471

Patentansprüche:

DEAV2003/0011

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10 R1, R2

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₆-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₆-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl,

CO(C(R15)(R16))_n(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit

dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem

Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel,

wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26),

CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₈)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

25

- o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- p 0, 1, 2;
- 5 q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;
- R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;
- 10 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
- R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 20 R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25 R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-

- C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkyl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38)), (R39), CO(C(R37)(R38)), (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_n (R41) und COOH enthalten kann;
- 5 t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- 10 u 0, 1, 2;
- R34, R35, R37, R38 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
- 20 R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25 R40 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;
- 30 R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

- R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-
CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 5 R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R6 und R7, R8 und R9 unabhängig voneinander optional Oxo;
- n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;
- 15 A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
- R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-
Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,
(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-
C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₆)-
Alkyl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-
Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)
- 20 R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 25 R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser
dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe
N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 30

- R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
- R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkyl;
- 5 X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;
- R52, R53, R54, R55, R56 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl
- 10 E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-
4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional
Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN,
OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-
Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-
Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₆)-Alkyl, S-Aryl,
N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60),
N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder
bicyclisch sein kann;
- 20 R57, R58, R59, R60, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 25 R57 und R58, R59 und R60 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser
dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe
N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 30 R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_n, CO, C≡C;

5 v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

10 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

20 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

25 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten:

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₆-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₆-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_nN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))₃O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

o 0, 1, 2, 3, 4;

20 p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3;

25 R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

30 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

5 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

10 R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

15 R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_n (R39), CO(C(R37)(R38))_n (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_n (R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4;

25 u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30 R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom

noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

5 R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

10 R40 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

25 R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

30 A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

5

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46

10 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

15 R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

20 X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

25 E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF₃, NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

30

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

5

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

10 R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), C(R69)(R70)_n, C≡C;

15

v 1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

20

R11

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe

Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

25

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

30

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

5

3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

10 A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R₄₂) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2 beträgt.

4. Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

15

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

20 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

25 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

30

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

5 9. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

10 10. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

15 11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

20

12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugelieren.

25

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

30

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

5

Zusammenfassung

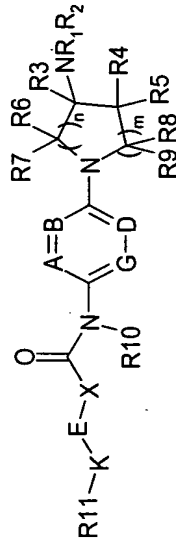
DEAV2003/0011

- Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es werden Verbindungen der Formel I,



15

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.